



Effects of disodium dihydrogen-4-[(methylthio) phenylthio] methanebisphosphonate, a novel anti-inflammatory bisphosphonate, on osteopenia in ovariectomized rats

著者	滝澤 愛子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16317号
URL	http://hdl.handle.net/10097/59679

論文内容要旨

氏 名 滝澤 愛子

ビスホスホネート系化合物は、これまで開発された薬物の中で最も強力かつ確実な骨吸収抑制作用を持ち、骨吸収が亢進したほぼあらゆるタイプの病態に有効であることが報告されている。本研究で用いた新規ビスホスホネート [4-(methylthio) phenylthio] methanebisphosphonate (MPMBP) は、窒素を含まず、側鎖に抗酸化作用を有するメチルチオフェニルチオ基を持ち、他のビスホスホネートが持つ骨吸収抑制作用に加えて、抗炎症作用を持つことが示唆されている。これまでに、RAW細胞においてRANKL誘導性の破骨細胞分化と破骨細胞性骨吸収を抑制すること、TNF- α 、IL-1などの炎症性サイトカインを減少させることによってラットの関節炎を防ぐこと、マウス頭蓋冠の器官培養においてLPS刺激性のプロスタグランジン産生を抑制すること、さらにラット臼歯の実験的歯周炎において局所投与することにより歯槽骨の吸収が抑制されること等が明らかにされている。

このような背景から、炎症性サイトカインの関与が強く示唆されている閉経後骨粗鬆症に対して、抗炎症作用を持つMPMBPが有効であると考えた。

本研究の目的は、卵巣摘出術により骨量が減少したラットを用いて、MPMBPを全身投与した場合の治療学的効果について検討することである。

まず、12週齢雌性Sprague-Dawleyラットに卵巣摘出術(OVX)と擬似手術(Sham)を施行し、12週間の飼育後に骨粗鬆症モデルの確立を確認した。その後、OVX群は週1回、合計12回、12週間にわたって、各濃度のMPMBP(0.2、1.0、5.0mgP/kg)もしくは0.9%NaClを各群10匹のラットに皮下注射し、テトラサイクリンおよびカルセインによる硬組織時刻描記を施した。屠殺後摘出した骨はmicro-CTにて解析するとともに、非脱灰切片および脱灰切片を作製し、組織学的に評価した。

次の結果が得られた：MPMBPの全身投与により、OVX群において骨量、骨塩量、骨密度の増加だけでなく、骨梁の機械的強度が増加した。MPMBPはOVXによるカテプシンK陽性破骨細胞の増加を抑制した。MPMBPは骨髄の脂肪細胞の数と大きさを減少させた。MPMBPの投与により一次海綿骨の長軸方向の骨形成幅の増加は抑制されたが、骨幹端部の骨量と骨密度は増加した。さらに、骨幹部皮質骨横断面においては内骨膜性骨形成幅が増加し、一次海綿骨でのタイプIコラーゲンの蓄積も増加した。

本研究結果から、MPMBPは、ラットのエストロゲン欠乏性骨粗鬆症モデルにおいて、骨吸収を抑制するだけでなく骨形成を促進する作用も有することが示唆された。MPMBPが閉経後骨粗鬆症に対して有効な治療薬となり得る可能性が示された。